Lane Medical Library

AUS DEM INSTITUT FÜR VEGETATIVE PHYSIOLOGIE DER UNIVERSITÄT ZU FRANKFURT A. M. (DIREKTOR PROFESSOR DR. G. EMBDEN)

ÜBER KOLLOIDCHEMISCHE VERÄNDERUNGEN BEI DER ERMÜDUNG DES WARMBLÜTER-MUSKELS

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

GESAMTEN MEDIZIN

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT ZU FRANKFURT A. MAIN

VORGELEGT VON

GERHARD SCHMIDT

AUS STUTTGART

IM DEZEMBER 1926

(SONDERABDRUCK AUS „ARBEITSPHYSIOLOGIE“ BD. 1, HEFT 2)

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1928

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Frankfurt a. M.

Referent: Herr Prof. Dr. G. Embden
Dekan: Herr Prof. Dr. B. Fischer-Wasels

Der weitgehende Einfluß, den verschiedene Ionen auf den fermentativen Auf- und Abbau von Hexosephosphorsäure im Muskelbrei oder -preßsaft oder in den nach *O. Meyerhof* hergestellten Muskelextrakten ausüben, ist nach der Auffassung von *G. Embden*, welcher sich für das Fluorid- und Oxalation auch *O. Meyerhof*[1] angeschlossen hat, durch ional bedingte Zustandsänderungen an den Begleitkolloiden des Lactacidogenfermentes zu erklären. Insbesondere ist diese Betrachtungsweise für das stark synthesebegünstigende Fluoridion entwickelt worden.

Es ließ sich in Untersuchungen aus dem hiesigen Institut nachweisen, daß die unter dem Einfluß bestimmter Ionen, vor allem des Fluorids, erfolgende Synthese von Hexosephosphorsäure unter verschiedenen Bedingungen, z. B. beim Altern des Muskelbreis, beim Eintritt der Totenstarre stark abgeschwächt wird, während die Fähigkeit des Fermentes, aus Hexosephosphorsäure anorganische Phosphorsäure *abzuspalten*, völlig erhalten bleibt. Wie die Fluoridsynthese selbst der Wirkung des Ions auf die Begleitkolloide zuzuschreiben ist, so darf man nach *Embden* aus einer Abschwächung der Synthesefähigkeit auf eine veränderte ionale Beeinflußbarkeit der Zellkolloide, auf einen veränderten Zustand dieser Kolloide schließen.

Von besonderem Interesse erscheint die von *G. Embden* und *H. Jost*[2] festgestellte Tatsache, daß Brei aus Froschmuskeln, welche durch stundenlange Reizung am *intakten* Tier ermüdet waren, die beschriebene Abschwächung des Synthesevermögens zeigte; im Gegensatz zum Verhalten isolierter Muskeln ist die Herabsetzung des Synthesevermögens am intakten Frosch reversibel, denn durch vielstündige Erholung konnte die Synthesefähigkeit der ermüdeten Muskeln völlig wiederhergestellt

[1] *O. Meyerhof*, Biochem. Zeitschr. **178**, 462. 1926. — *K. Meyer*, Biochem. Zeitschr. **183**, 216. 1927.

[2] *G. Embden* und *H. Jost*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **165**, 224. 1927.

werden. Die erwähnten Untersuchungen bilden eine neue Stütze für die Anschauung *G. Embdens* über die nahe Verwandtschaft, die zwischen Absterbe- und Ermüdungsvorgängen des Muskels besteht. Als Ursache für den veränderten fermentativen Lactacidogenwechsel des absterbenden oder ermüdeten Muskels nimmt *G. Embden* alterungsartige Zustandsänderungen jener kolloidalen Begleitstoffe des Lactacidogenfermentes an, auf deren starker Wandlungsfähigkeit nach diesem Autor die ionale Beherrschung des Lactacidogenwechsels beruht. Die nähere Begründung dieser Anschauung ist in der Arbeit von *G. Embden* und *H. Jost*[1] sowie in der zusammenfassenden Darstellung *Embdens* im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie niedergelegt.

Die Feststellung, daß auch im intakten Tier die Muskelermüdung mit Alterungsvorgängen einhergeht, war bisher nur auf Froschmuskeln beschränkt geblieben, und es erschien gerade im Hinblick auf die mögliche allgemeine Bedeutung der Beobachtung wichtig, die Untersuchung auch auf Warmblüter auszudehnen. Auf Anregung von Herrn Professor *Embden* versuchte ich daher, Veränderungen des fermentativen Lactacidogenwechsels im Brei aus ermüdeten Kaninchenmuskeln nachzuweisen. Die Ergebnisse der Versuche sollen im folgenden beschrieben werden.

Methodik.

Um eine möglichst hochgradige Muskelanstrengung zu erreichen, wurde die protahierte Strychninvergiftung zur Ermüdung der Tiere angewandt, nachdem einige Versuche mit anderen Methoden zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt hatten[2]. Die Strychninvergiftung ist schon früher des öfteren benutzt worden, um Warmblüter für gewisse Stoffwechseluntersuchungen glykogenfrei zu machen. Da aber in der vorhandenen Literatur die Dosierung und namentlich der Verlauf der Strychninvergiftung meist nur summarisch beschrieben sind, erscheint es nicht als überflüssig, etwas näher auf diese Methode einzugehen. Die Brauchbarkeit der Strychninvergiftung für Ermüdungsversuche wird hauptsächlich durch zwei Schwierigkeiten beeinträchtigt: durch die während der Krämpfe infolge der starren Stellung des Brustkorbes eintretende Erstickungsgefahr und besonders durch das unvermeidliche Lähmungsstadium.

Die erstgenannte Schwierigkeit kann durch künstliche Atmung meistens behoben werden. Als Respirationsapparat diente mir häufig ein nach *W. Straub*[3] gebauter, einfacher Wechselhahn, nachdem der ursprünglich nur inspiratorisch arbeitende Apparat auch für die künstliche Exspiration brauchbar gemacht worden war. Diese Maßnahme war notwendig, weil im Strychnintetanus der Brustkorb in maximaler Inspiration fixiert steht.

[1] *G. Embden* und *H. Jost*, l. c.; Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Herausgegeben von A. Bethe, G. v. Bergmann, G. Embden, A. Ellinger †. Berlin 1925. Bd. 8, 1. Hälfte, S. 369.

[2] Inzwischen hat *T. H. Milroy* (Quart. journ. of exp. physiol. **17**, 161. 1927) an der Hinterschenkelmuskulatur der Katze bei indirekter, ermüdender, faradischer Reizung in situ eine starke, mit der Erholung wieder zurückgehende Abschwächung der Synthesefähigkeit festgestellt.

[3] *W. Straub*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **119**, 549. 1907.

Da die künstliche Atmung jedoch nur vorübergehend während der Starrkrämpfe und bei drohendem Kollaps verwandt wurde, und da in der Zwischenzeit das Tier auf die spontane Atmung angewiesen war, erwies sich die bei der Benutzung eines Respirationsapparates notwendige Tracheotomie in vielen Versuchen als störend. Schon aus diesem Grunde wurde in den späteren Versuchen die künstliche Atmung mittels rhythmischer, manueller Thoraxkompression ausgeführt. Ein weiterer Vorteil dieser auch von *N. Zuntz* angewandten Technik geht aus folgender Beobachtung hervor: Umfaßt man den Thorax eines Kaninchens mit beiden Händen, und flektiert man den Rumpf des Tieres durch geringes Anheben, während man gleichzeitig einen sanften, allseitigen Druck auf den Thorax ausübt, so gelingt es fast stets, einen nicht zu weit vorgeschrittenen Starrkrampf sogar bei schon eingetretenen Opisthotonus zu unterbrechen. In der gleichen Weise kann man unmittelbar nach einem schweren Krampf das Auftreten neuer und in diesem Stadium meist tödlicher Krämpfe fast mit Sicherheit verhindern. Läßt man das Tier zu früh los, so beginnen sofort neue Krämpfe auszubrechen, die durch Wiederholung des geschilderten Verfahrens zum Stillstand gebracht werden können[1].

Viel engere Grenzen als durch die mechanisch bedingte Erstickungsgefahr im Starrkrampf werden der Strychninvergiftung in ihrer Anwendung zu Ermüdungsversuchen durch das Kollapsstadium gezogen. Das Eintreten dieses Zustandes wird gerade bei Ermüdungsversuchen noch dadurch beschleunigt, daß es hierbei notwendig ist, die Erholungspausen zwischen den einzelnen Krampfperioden durch mechanische Reize möglichst abzukürzen. Es gelang daher nie, die Versuchstiere von Beginn der Krämpfe an länger als 2 Stunden am Leben zu erhalten. Nur in *einem* Versuch, in dem absichtlich längere Erholungspausen eingeschaltet wurden, ließ sich die Vergiftung auf 10 Stunden ausdehnen. Da die Tiere im Kollapsstadium einen schweren Starrkrampf trotz künstlicher Atmung fast nie überstehen, so ergibt sich daraus die methodische Regel, extreme Starrkrämpfe nur im Beginn der Vergiftung hervorzurufen. Auch leichtere Krämpfe ließ ich im späteren Stadium unter Benutzung des oben geschilderten Handgriffes nicht länger als 3—4 Minuten andauern; zwischen den einzelnen Krampfperioden wurden immer Erholungspausen von einigen Minuten eingeschaltet. Zur Bekämpfung der Kollapserscheinungen erwies sich auch mir Sauerstoff als sehr wirksam[2].

Über die Dosierung lassen sich wegen der von allen Autoren betonten individuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit schwer allgemein gültige Angaben machen. Am besten eignen sich Kaninchen im Gewicht von 1600—2000 g. Ältere Tiere gehen im Starrkrampf leichter zugrunde als jüngere. Nach vielen Versuchen mit wechselnder Dosierung erschien folgendes Vorgehen als das zuverlässigste: Es wurden zunächst subcutan 0,5—1 mg Strychninnitrat in 0,1 proz. Lösung gespritzt; wenn die ungenügende Intensität der Krämpfe es erforderlich machte, erfolgte frühestens 45 Minuten nach der ersten Injektion eine zweite von 0,2—0,4 mg. Je nach dem Verlauf der Vergiftung wurden die subcutanen Einspritzungen fortgesetzt. Häufig wirkte die dritte Injektion in kurzer Zeit

---

[1] Vgl. hierzu *R. Buchheim*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **11**, 177. 1875. Zusammenstellung der Literatur über die Wirkung der künstlichen Atmung bei Strychninvergiftung siehe in der Arbeit von *J. Denys*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **20**, 306. 1885.

[2] Vgl. *H. Kionka*, Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie **5**, 11. 1899; zit. nach *A. Heffter*, Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Bd. II, S. 344. 1920.

tödlich. Wenn das Tier schließlich bald zugrunde zu gehen drohte, so wurden 0,2—0,5 mg Strychninnitrat in die Ohrvene eingespritzt, um vor dem Tod noch heftige Krämpfe auszulösen[1].

Technik der Aufarbeitung des gewonnenen Materials.

Nach dem Tode des Tieres, für dessen Eintritt mir in allen späteren Versuchen das Erlöschen des Cornealreflexes als das am frühesten eintretende Kennzeichen maßgebend war, wurde schnell ein Oberschenkel abgehäutet und der große, laterale Kopf des M. biceps femoris herausgeschnitten. Bei den ersten Versuchen wurde dann der Muskel möglichst rasch mit der Schere auf einer eisgekühlten Glasplatte zerkleinert und der Brei in einzelne, für die Fluoridansätze grob abgewogene, gleiche Portionen abgeteilt. Die Portionen wurden in analytisch vorgewogene Wägegläschen verbracht, die je 6 ccm der einzelnen Lösungen enthielten. Ich ging dabei so vor, daß ich die Portionen zunächst oberhalb des Flüssigkeitsspiegels an der Wand der Gläschen durch leichtes Andrücken anklebte. Dann wurden sämtliche Portionen rasch hintereinander durch vorsichtiges Schütteln der Gläschen in die Flüssigkeit versenkt. Auf diese Weise ließ sich eine möglichst gleichzeitige Berührung des Muskelbreis mit den Versuchslösungen in allen Ansätzen erzielen. Durch darauf folgende, vorsichtige schüttelnde Bewegungen wurde für möglichst gleichmäßige und schnelle Durchmischung von Muskelbrei und Lösung Sorge getragen.

Ein Anteil des Muskelbreis wurde zur Bestimmung des schon von vornherein vorhandenen Gehalts an anorganischer Phosphorsäure[2] (A-Wert) in 4proz. Salzsäure verbracht. Die übrigen Portionen, deren Gewicht im allgemeinen etwa 2,5 g betrug, kamen in $^n/_{10}$ Natriumfluoridlösung, die mit 2% Natriumbicarbonat gepuffert war und 0,4% weitgehend durch Umfällung und Dialyse gereinigtes Glykogen enthielt. Ein weiterer Anteil des Muskelbreis wurde in $^n/_{10}$ Fluoridlösung versenkt, die zur Pufferung mit 2proz. Natriumbicarbonat, aber nicht mit Glykogen versetzt war. Auch bei schnellstem Arbeiten vergingen vom Augenblick des Todes bis zur Beendigung der Einfüllung 15 Minuten. Die Gläschen wurden nun möglichst rasch zurückgewogen. Dann beendete ich in dem für die Bestimmung des A-Wertes vorgesehenen Ansatzes die Eiweißfällung nach *Schenck*, während die übrigen Gläschen, vom Augenblick der Durchmischung mit der Fluoridlösung an gerechnet, 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen blieben. In allen späteren Versuchen wurde die Temperaturkonstanz bei den Fluoridansätzen nach beendeter Wägung durch Verbringen in ein Wasserbad von 19—20° gesichert. Das Eiweiß wurde dann nach *Schenck* durch Zufügen

---

[1] Die Literatur über die Dosierung siehe in *E. Abderhalden*, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. IV, Teil 9, S. 601. 1925. Die dort empfohlene Methode von *O. Simon* erwies sich mir als weniger zweckmäßig. Vgl. ferner: *B. Demant*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 441. 1899; *J. Denys*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **20**, 306. 1885; *N. Zuntz*, Brief an E. Pflüger, veröffentlicht von *E. Pflüger*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **96**, 222. 1903.

[2] Nach den Untersuchungen von *P. Eggleton*, Biochemical Journ. Bd. 21, S. 190. 1927 und *C. H. Fiske* und *Y. Subbarow*, Vorläufige Mitteilung; Science 1927, H. 1686, S. 401 wird durch die bei der Eiweißfällung nach *Schenck* angewandte Salzsäure, die im Muskel vorhandene, von den erwähnten Autoren entdeckte Kreatinphosphorsäure, das Phosphagen, quantitativ in Kreatin und Phosphorsäure gespalten. Die in der vorliegenden Untersuchung mitgeteilten Phosphorsäurewerte geben daher die Summe von anorganischer und Phosphagen-Phosphorsäure an.

von 6 ccm 4proz. Salzsäure und 6 ccm einer 5proz. Quecksilberchloridlösung gefällt und am nächsten Tage im Filtrat der *Schenck*-Fällung die anorganische einschließlich der an Kreatin gebundenen Phosphorsäure als Strychninphosphomolybdat bestimmt.

In weiteren Versuchen wurde festgestellt, ob die kurze Zeit, die bei der eben beschriebenen Anordnung von der Tötung des Tieres bis zur Vermischung des Muskelbreis mit der Fluorid-Glykogenlösung verstreicht, schon eine Verminderung der Synthesefähigkeit bedingt.

Hierbei wurde streng darauf geachtet, daß ein völlig einheitliches Muskelstück von etwa 20 g zur Verarbeitung kam. Von diesem Stück wurde durch einen Querschnitt eine etwa 2,5 g schwere Portion abgetrennt, so schnell als möglich gründlich auf der eisgekühlten Glasplatte zerkleinert und in der gepufferten Fluorid-Glykogenlösung suspendiert. Darauf wurde der übrige Anteil des Muskels in der beschriebenen Weise zerkleinert, mit einer Petri-Schale bedeckt und in Abständen von 3—10 Minuten je ein Anteil in die Natriumfluoridlösung versenkt. Die weitere Aufarbeitung geschah in der oben geschilderten Weise. Außer dem Phosphorsäurewert wurde in dem sofort verarbeiteten Muskelanteil auch der Milchsäuregehalt festgestellt. Hierzu wurde unmittelbar nach dem Tode des Versuchtieres vor allen übrigen Ansätzen ein Muskelstück in flüssige Luft versenkt und in der von *Hirsch-Kaufmann*[1] geschilderten Weise verarbeitet. Ferner nahm ich öfters Glykogenbestimmungen — ebenfalls unter Verwendung von flüssiger Luft — vor, wobei ich mich der Methode von *Bang* in der von *J. Weber*[2] ausgeführten Form bediente.

Versuchsergebnisse:

A. Synthesefähigkeit normaler Kaninchenmuskeln.

Zunächst wurde die Synthesefähigkeit von elf durch Nackenschlag und Entbluten getöteten Ruhekaninchen verschiedener Rasse und verschiedenen Alters untersucht. Die Ergebnisse sind in den Tab. 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 1.

	1	2	3	4	5
Nr.	Datum	A-Wert H_3PO_4 in %	% H_3PO_4 nach Exposition mit $^n/_{10}$ NaF-Lösung + 2% $NaHCO_3$		Bemerkungen
			+ 0,4% Glykogen	ohne Glykogen	
1	6. II. 26	0,314	0,023	—	—
2	8. II. 26	0,332	0,023	0,033	—
3	8. II. 26	0,314	0,027	0,043	—
4	12. II. 26	0,379	0,047	0,289	Gewicht des Tieres 4 kg
5	12. II. 26	0,352	0,046	0,229	Gewicht des Tieres 5 kg
6	15. II. 26	0,315	0,028	0,053	—
7	8. III. 26	0,310	0,022	0,025	—
8	8. III. 26	0,376	0,025	0,031	—

[1] *H. Hirsch-Kauffmann*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **140**, 25. 1924. — *G. Embden*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **143**, 297. 1925.

[2] *J. Weber*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **145**, 105. 1925.

Die in Tab. 1 wiedergegebenen Versuchsresultate wurden ohne Berücksichtigung der Möglichkeit erhalten, daß die Synthesefähigkeit in der Zeit, welche vom Tode des Versuchstieres bis zur Versenkung des Muskelbreis in die Fluoridlösung verstrich, eine Verminderung erleiden konnte. Vertikalreihe 2 enthält die Anfangswerte (A-Werte) der Phosphorsäure[1], Vertikalreihe 3 den nach 3stündigem Stehen in der Fluorid-Glykogenlösung beobachteten Phosphorsäuregehalt, Reihe 4 den Phosphorsäurewert nach derselben Behandlung mit glykogenfreier, aber im übrigen gleich zusammengesetzter Natriumfluoridlösung. Die beiden letztgenannten Werte werden im folgenden der Kürze halber als „Endwert mit Glykogen bzw. ohne Glykogen" bezeichnet.

Die Versuchsergebnisse bestätigen die von *H. Perger*[2] zuerst festgestellte und seither immer wieder beobachtete Tatsache, daß bei Glykogenzusatz der Phosphorsäure-Endwert im Muskelbrei normaler Kaninchen nur innerhalb enger Grenzen schwankt. In den in Tab. 1 zusammengestellten Versuchen liegen alle Endwerte zwischen 0,022% und 0,047%, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß von 8 Werten 6 im Bereich von 0,022% bis 0,028% enthalten sind, und daß gerade die beiden herausfallenden Werte von 0,047 bzw. 0,046% % (Versuch 4 u. 5) an zwei Kaninchen gewonnen sind, die 4 bzw. 5 kg wogen. So große Tiere habe ich in meinen übrigen Versuchen nicht verwendet.

Nicht so gleichmäßig verhalten sich die in Vertikalreihe 4 verzeichneten Endwerte ohne Glykogen. In 5 Versuchen lag der erreichte Endwert ohne Glykogen nur wenig höher als derjenige mit Glykogen. So betragen z. B. die beiden Endwerte in Versuch 7 0,022% bzw. 0,025%. Dagegen ist diese Differenz bei den Versuchen 4 und 5 eine sehr hohe, indem in ersterem Versuch Werte von 0,047% bzw. 0,289%, im letzteren solche von 0,046% bzw. 0,229% sich gegenüberstehen.

Fraglos ist dieser Unterschied darauf zurückzuführen, daß in den Versuchen 4 und 5, welche wie erwähnt an zwei ausgewachsenen Tieren von ungewöhnlich hohem Gewicht vorgenommen wurden, die von vornherein im Muskel vorhandene Glykogenmenge geringer war als in den übrigen Versuchen, und es darf als höchst wahrscheinlich bezeichnet werden, daß auch der gegenüber den anderen Versuchen etwas erhöhte Endwert mit Glykogen durch die Glykogenarmut des Muskels bedingt war, derart, daß das zugesetzte Glykogen nicht ganz so gut, wie das von vornherein im Muskel vorhandene, das Material zum Lactacidogenaufbau liefert. Es geht also gerade aus den Versuchen 4 und 5 hervor, daß die Unterschiede im Glykogengehalt der Muskulatur durch

[1] Die Angaben über den Prozentgehalt des Muskels an verschiedenen Substanzen sind in dieser und in den folgenden Tabellen stets auf frische Muskulatur bezogen.

[2] *H. Perger*, Dtsch. med. Wochenschr. **51**, Nr. 17. 1925.

Tabelle 2.

Nr.	1	2	3	4	Vertikalreihen 5—10						11
	Datum	A-Wert H_3PO_4 in %	Milchsäure in %	Glykogen in %	Mit $^n/_{10}$ NaF-Lösung + $NaHCO_3$ + 0,4% Glykogen 3 St. lang exponiert. Oben: Zeit der Einfüllung nach dem Tod. Unten: % H_3PO_4						Bemerkungen
9	30. III. 26.	0,317	—	—	3 Min.	6 Min.	12 Min.	15 Min.	17 Min.	21 Min.	Mittelgroßes, schwarzes Tier ♀
					0,025	0,033	0,029	0,029	0,028	0,033	
10	28. IV. 26.	0,286	—	0,37	1 Min.	6 Min.	12 Min.	19 Min.	30 Min.	30 Min.	Albino ♀ 2150 g
					0,033	0,027	0,027	0,027	0,026	0,027	
11	10. VI. 26.	0,331	0,235	0,11	4 Min.	18 Min.	30 Min.				Graubraunes Tier ♂ 2000 g
					0,032	0,049	0,030				

künstlichen Glykogenzusatz, wenn auch nicht vollkommen, so doch sehr weitgehend ausgeglichen werden, eine Vorbedingung, die notwendig ist, wenn man das Verhalten ermüdeter, glykogenarmer Muskeln mit demjenigen normaler, glykogenreicher Muskeln vergleichen will.

In der Tab. 2 sind die Ergebnisse derjenigen Versuche verzeichnet, welche über das Verhalten der Synthesefähigkeit beim Aufbewahren des Breis aus den unermüdeten Muskeln normaler Kaninchen bis zu einer halben Stunde nach dem Tode des Versuchstieres Aufschluß geben. Die Versuche wurden meist derart angestellt, daß die gesamte zu untersuchende Muskulatur von vornherein zerkleinert und gut durchgemischt auf einer Glasplatte aufbewahrt wurde. In Zwischenräumen von wenigen Minuten wurden Proben von annähernd gleichem Gewicht (ungefähr 2,5 g) entnommen und sofort in die gepufferte Fluorid-Glykogenlösung versenkt. In weiteren Versuchen wurde das Muskelstück unzerkleinert aufbewahrt und erst die oben erwähnten einzelnen Anteile jeweils vor der Versenkung in die Versuchslösung zu Brei zerschnitten. Die so erhaltenen Ergebnisse unterschieden sich im Wesen nicht von den Resultaten der nach der ersten Anordnung vorgenommenen Versuche.

Jede Horizontalreihe der Tabelle enthält die Resultate eines Versuchs. In Vertikalreihe 2 sind die A-Werte, in Reihe 3 der Milchsäure und in Reihe 4 der Glykogengehalt der Muskulatur angegeben. Aus den Vertikalreihen 5—10 gehen die Phosphorsäureendwerte der zu verschiedenen Zeiten

nach dem Tod in die Fluoridlösung versenkten Muskelanteile hervor. Man sieht, daß die Synthesefähigkeit des Muskelbreis von normalen Kaninchen in den ersten 30 Minuten nach dem Tod keine Herabsetzung erleidet[1].

Die A-Werte liegen in der Tabelle zwischen 0,286% und 0,331%. Auffallend ist der hohe *Milchsäuregehalt* in Versuch 11; er ist wohl auf die gerade in diesem Versuch ziemlich heftigen Erstickungskrämpfe beim Entbluten zurückzuführen. Die Glykogenwerte sind verhältnismäßig niedrig, namentlich im Versuch 11, der an einem schwächlichen, leicht ermüdbaren Tier vorgenommen wurde. Aus den besprochenen Versuchsresultaten ergibt sich für die Beurteilung der Synthesefähigkeit derselbe Maßstab, der schon in den früheren Arbeiten des hiesigen Instituts angewandt wurde, nämlich der Endwert mit Glykogen.

In den Versuchen der Tab. 1 und 2 wurden annähernd die gleichen Endwerte erreicht, trotzdem der jeweilige Anfangsgehalt an Phosphorsäure in den einzelnen Experimenten nicht unwesentlich verschieden war, eine Tatsache, die schon *H. Perger* festgestellt und in gleichem Sinn verwertet hatte. Auch als in einem besonderen Versuche der Natriumfluoridlösung soviel sekundäres Natriumphosphat zugesetzt wurde, daß der auf die Muskulatur berechnete Anfangsgehalt an anorganischer Phosphorsäure von 0,376% auf 0,628%, einen auch bei stärkster Muskelanstrengung nie erreichten Wert, gebracht wurde, sank der Endwert auf 0,04% ab, während in dem entsprechenden Ansatz ohne Phosphatzugabe der Endwert 0,027% betrug. Man sieht, daß derjenige Phosphorsäurewert, bei welchem die Synthese schließlich stehen bleibt, auch bei sehr verschiedenartigem Anfangsgehalt innerhalb enger Grenzen schwankt. Der unter Glykogenzusatz erreichte Endwert ist daher einstweilen der zuverlässigste Maßstab für die Beurteilung der Synthesefähigkeit.

B. Versuche an strychninvergifteten Tieren.

Ebenso wie die Versuche an unermüdeten Tieren wurden auch diejenigen an strychninvergifteten Kaninchen in zweifacher Weise angestellt.

In den Experimenten der Tab. 3 verfuhr ich in gleicher Weise wie in denjenigen der Tab. 1, d. h. der Muskelbrei wurde nach dem Tode so rasch als möglich in die gepufferte Fluorid-Glykogenlösung bzw. die gepufferte Fluoridlösung versenkt. Bis zum Augenblick der Versenkung eingetretene postmortale Änderungen der Synthesefähigkeit blieben also unberücksichtigt. Die Anordnung der Tab. 3 ist die gleiche wie die der Tab. 1. Zunächst fällt die Tatsache auf, daß die in Vertikalreihe 3

[1] In einer seitdem ausgeführten Untersuchung zeigte *H. Habs*, daß die Synthesefähigkeit im Brei aus Kaninchenmuskeln beim Aufheben auf eisgekühlter Glasplatte noch weit länger, bis zu mehreren Stunden, erhaltenbleiben kann. Vgl. *H. Habs*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **171**, 40. 1927.

aufgeführten Endwerte ungleich mehr voneinander abweichen als es bei unermüdeten Tieren der Fall ist. Während z. B. in Versuch 14 der Endwert nur 0,021% beträgt, kommt in Versuch 23 die Synthese schon bei einem Phosphorsäuregehalt von 0,145% zum Stillstand. Von den 15 Versuchen dieser Tabelle erhielt ich in 5 Fällen keine Abweichung der Endwerte von den in meinen Normalversuchen erhaltenen Ergebnissen, während in den übrigen 10 Experimenten die Synthese zum Teil in geringem, zum Teil aber auch in sehr beträchtlichem Maße abgeschwächt war. In Versuch 16 wurden die entsprechenden Muskeln beider Hinterbeine eines Versuchstieres miteinander verglichen. Während die beiden Endwerte ohne Glykogen sich nicht voneinander unterschieden, wiesen die unter Zusatz von Glykogen erhaltenen Endwerte geringe, die A-Werte sehr beträchtliche Differenzen auf. Dies ist wohl auf eine häufig zu beobachtende, ungleiche Beteiligung beider Extremitäten an den Krämpfen zurückzuführen.

Vergleicht man die aus Spalte 2 zu entnehmenden A-Werte mit den Endwerten der Spalte 3, so gehören zwar zu den 10 über dem normalen Durchschnitt liegenden Endwerten auch die höchsten A-Werte. Jedoch geben auch die in dieser Tabelle zusammengestellten Ergebnisse keinen Grund zu der Folgerung, daß durch die Erhöhung des A-Wertes unmittelbar diejenige des Endwertes bedingt wäre; denn in Versuch 12 wird z. B. bei dem sehr hohen A-Wert von 0,500% nur die verhältnismäßig geringe Steigerung des Endwertes auf 0,063% beobachtet, während der Versuch 23 zugleich mit der sehr bedeutenden Erhöhung des Endwertes auf 0,145% einen A-Wert von nur 0,394% aufweist. Man kommt also zu dem Schluß, daß die Herabsetzung der Synthesefähigkeit nur insoweit mit der Erhöhung des A-Wertes in Zusammenhang gebracht werden darf, als die letztere ein, wenn auch bei Versuchen am lebenden Tier sehr rohes Kriterium für die Intensität der Muskelanstrengung liefert. Gerade bei Strychninkrämpfen, deren ermüdende Wirkung wegen des in den einzelnen Versuchen so verschiedenen Vergiftungsverlaufes durch bloße Beobachtung meist kaum vergleichend beurteilt werden kann, ist dies Kriterium wertvoll.

Die Endwerte ohne Glykogen zeigen sehr deutlich den glykogenverarmenden Einfluß der Strychninkrämpfe. Während in den meisten Normalversuchen (vgl. Tab. 1, Spalte 3 und 4) durch das Fehlen des Glykogenzusatzes die synthesebegünstigende Wirkung der Fluoridlösung nur wenig beeinträchtigt wurde, zeigen z. B. die Versuche 19, 23 und 25 der Tab. 3 ein fast völliges Versagen der Synthese in glykogenfreier Fluoridlösung. So liegt in Versuch 19 der Endwert ohne Glykogen, der 0,516% beträgt, sogar etwas höher als der A-Wert (0,509%), in Versuch 23 sinkt der A-Wert von 0,394% auf 0,385% herab, in Versuch 25 von 0,445% auf 0,433%. Dies Verhalten des Muskelbreies zeigte sich

Tabelle 3.

Nr.	1 Datum	2 A-Wert H_3PO_4 in %	3 $\%H_3PO_4$ nach Exposition mit $^n/_{10}$ NaF-Lösung + 2% Natrium bicarb. + 0,4% Glykogen	4 $\%H_3PO_4$ nach Exposition mit $^n/_{10}$ NaF-Lösung + 2% Natrium bicarb. ohne Glykogen	5 Bemerkungen
12	1. II. 26	0,500	0,063	0,094	Braunes Tier 2000 g 7 Min. lang extreme Krämpfe.
13	4. II. 26	0,438	0,071	0,399	Schwarzes Tier 45 Min. lang heftige Krämpfe.
14	4. II. 26	0,358	0,021	0,110	Graubraunes, mittelgroßes Tier. Ein einziger, extremer Tetanus.
15	17. II. 26	0,306	0,022	0,032	Schwarzes, mittelgroßes Tier. ♀. 3 Min. lang extreme Krämpfe.
16r	19. II. 26	0,306	0,025	0,128	Graues Tier. ♀ 4 schwere Krampfanfälle; dann Kollaps.
16l	19. II. 26	0,379	0,029	0,128	
17	25. II. 26	0,435	0,062	0,390	Graues Tier. ♂. 2 extreme Tetani. Tod im Starrkrampf.
18	2. III. 26	0,548	0,135	0,437	Graubraunes Tier, 75 Min. lang heftige Krämpfe, 4 Tetani. Tod im Tetanus.
19	5. III. 26	0,509	0,143	0,516	Graues Tier, 1 Std. lang heftige Krämpfe. 2 Tetani. Tod i. Tetanus.
20	10. III. 26	0,389	0,029	0,260	Schwarzes Tier. ♀. 18 Min. lang Krämpfe. 2 Tetani. Tod im Kollaps.
21	12. III. 26	0,408	0,059	0,268	Schwarzes Tier. ♂. 8 Min. lang heftige Krämpfe. Tod im extremen Starrkrampf.
22	16. III. 26	0,383	0,077	0,279	Schwarzes Tier, 2300 g. ♂. 45 Min. lang Konvulsionen. Tod im extremen Starrkrampf.
23	17. III. 26	0,394	0,145	0,385	Schwarzes Tier. ♀. 2450 g. 20 Min. lang heftige Krämpfe, Tod i. extr. Tetanus. Abort von 2 Embryonen.
24	18. III. 26	0,434	0,079	0,118	Schwarzes Tier, 1850 g. ♀. $^1/_2$ Std. Konvulsionen. Tod im extremen Tetanus.
25	27. III. 26	0.445	0,117	0,433	Graues Tier. ♀. 40 Min. lang heftige Konvulsionen. Tod im extremen Tetanus.

auch in einer unter *T. H. Milroys* Leitung von *S. Andrews*[1] vorgenommenen Untersuchung, in der festgestellt wurde, daß die Synthese-

[1] *S. Andrews*, Biochem. Journ. **19**, 242. 1925.

Tabelle 4.

Nr.	Datum	A-Wert H_3PO_4 in %	Milch-Säure in %	Glykogen in %	Mit $^n/_{10}$ NaF-Lösung +0,4% Glykogen +2% Natr. bicarb. 3 St. lang exponiert. Temp. 19—20° Oben: Zeit der Einfüllung nach dem Tod. Unten: Endwert der Phosphorsäure						Bemerkungen
26	29. III. 26	0,418			2 Min. 0,029	5 Min. 0,034	8 Min. 0,045	↓ 11 Min. 0,081	14 Min. 0,081	19 Min. 0,107	Schwarz. Tier ♀. Etwa 1 St. lg. heft. Konvuls. Tod i. Kollaps.
27	31. III. 27	0,434		0,047	3 Min. 0,028	↓ 6 Min. 0,060	11 Min. 0,063	120 Min. 0,177			Schwarz. Tier ♀ 2800 g. 10 Min. lang heftige Krämpfe. Tod in extremem Starrkrampf.
28	7. IV. 26	0,431			1,5 Min. 0,035	4,5 Min. 0,036	↓ 8 Mın. 0,084	13 Min. 0,173	21 Min. 0,096	25 Min. 0,129	Schwarzes Tier ♀ 2290 g. ca. 1 St. lang Kovulsionen, die jedoch gegen Schluß seltener werden. Tod nach kurzem, heftigem Starrkrampf.
29	9. IV. 26	0,450		Spuren	0,5 Min. 0,045	3 Min. 0,051	7 Min. 0,046	↓ 15 Min. 0,072	21 Min. 0,083		Albino ♂ 2300 g. 25 Min. lang sehr heftige Krämpfe. 2 extr. Starrkr. Tod im Starrkrampf.
30	13. IV. 26	0,469		0,020	1,5 Min. 0,075	4,5 Min. 0,090	↓ 6 Min. 0,064	8 Min. 0,089	16 Min. 0,077		Albino ♂ 1800 g. 1 3/4 St. lang heftige Konvulsionen u. kurze Starrkrämpfe. Tod im extremen Starrkrampf.
31	15. IV. 26	0,439		Spuren	3 Min. 0,034	9 Min. 0,052	14 Min. 0,049	↓ 17 Min. 0,074	22 Min. 0,079	27 Min. 0,117	Albino ♂ 2200 g. ca. 40 Min. lang heftige Konvuls. 1 extr. Starrkrampf. Tod im Kollaps.
32	21. IV. 26	0,502			5 Min. 0,040	↓ 12 Min. 0,063	19 Min. 0,095	17 Min. 0,090	34 Min. 0,086	44 Min. 0,175	Schwarz-weißes Kaninchen ♀ 2300 g. Insgesamt 1 3/4 St. lang vergiftet. 3 mal mehrere Min. dauernde Konvulsionen. Tod in extremem Starrkrampf.
33	23. IV. 26	0,366			2 Min. 0,033	5 Min. 0,032	9,5 Min. 0,033	16 Min. 0,033	26 Min. ↓ 0,034		Albino ♀ 1500 g. 25 Min. lang schwere Krämpfe. Tod im Starrkr. Starke künstl. Atmg.

34	10. V. 26	0,384		0,049	4 Min. 0,038	11 Min. 0,040	27 Min. ↓ 0,039				Schwarz-gelbes Tier ♂ 2600 g. ca. $^1/_2$ St. lang Konvulsionen. 50 Min. Erholung, dann wieder 10 Min. lang Konvulsionen, denen der Tod folgt.
35	13. V. 26	0,433	0,259	0,04	4 Min. 0,075	↓ 7 Min. 0,075	13 Min. 0,091	18 Min. 0,078			Schwarz-gelbes Tier ♂ 2600 g. Die Vergiftung dauert 10 St. lang. 3 Krampfperiod. von je 40 Min. Zuletzt 30 Min. lang schwere Krämpfe. Tod im Starrkrampf.
36	16. V. 26	0,379	0,377		1 Min. 0,042	6 Min. 0,031	16 Min. 0,035	24 Min. 0,029	27 Min. 0,031	34 Min. ↓ 0,028	Graues Tier ♀ 2500 g. 40 Min. lang heftige Konvulsionen, darauf 30 Min. ohne Krämpfe (Kollaps). Tod im Starrkrampf.
37	21. V. 26	0,368	0,342		4 Min. 0,073	12 Min. 0,082	↓ 19 Min. 0,069	27 Min. 0,085			Schwarz-gelbes Tier ♀ 1900 g. 20 Min. lang sehr heftige Krämpfe.
38	26. V. 26	0,340	0,261	0,04	3 Min. 0,039	10 Min. 0,037	21 Min. ↓ 0,042	35 Min. 0,070			Schwarz-gelbes Tier ♀ 2150 g. 1 St. lang m. Unterbrechungen heftige Konvulsionen.
39	29. V. 26	0,306		0,12	4 Min. 0,029	9 Miu. 0,029	20 Min. ↓ 0,030	35 Min. 0,033	45 Min. 0,039		Schwarz-gelbes Tier ♂ 2100 g. 40 Min. lang Konvulsionen v. steigender Heftigkeit. Kein Starrkrampf.
40	3. VI. 26	0,462	0,131	0,02	4 Min. 0,153	14 Min. 0,118	35 Min. ↓ 0,164				Graubraunes Tier ♀ 1550 g. 40 Min. lang Konvulsionen v. steig. Heftigkeit. 2 extrem heftige langdauernde Starrkrämpfe. Tod i. Starrkrampf.
41	4. VI. 26	0,418	0,209	0,027	4 Min. 0,097	↓ 12 Min. 0,088	18 Min. 0,092	33 Min. 0,111			Graubraunes Tier ♀ 1650 g. 1 St. lang sehr heft. Krämpfe. 2 extreme Starrkrämpfe. Tod im Starrkrampf.

fähigkeit des Muskelbreies nach Ermüdung durch Strychninkrämpfe oder durch intensive elektrische Reizung eine starke Herabsetzung erleidet.

In denjenigen Versuchen, in denen die Synthese ohne Glykogen nahezu oder überhaupt ausbleibt, schreitet sie auch nach Zusatz von Glykogen am wenigsten voran, so groß die Unterschiede zwischen Endwert mit und ohne Glykogen auch sind. Dies entspricht den auch an Ruhetieren beobachteten Ergebnissen (s. Tab. 1).

Ob jedoch die Vorgänge, die unmittelbar zu der Herabsetzung der Synthesefähigkeit führen, intravital oder erst nach dem Tode des Versuchstieres sich abspielen, ist nach den bisher besprochenen Experimenten noch durchaus zweifelhaft. Von vornherein sprechen sogar manche Gründe gegen die Annahme, daß diese Vorgänge als intravitale zu betrachten sind, daß sie also Ermüdungs- und keine Absterbeerscheinungen darstellen. Besonders die Beobachtung, daß bei stark ermüdeten Tieren die Totenstarre oft schon wenige Minuten nach dem Tode eintritt, gab im Zusammenhang mit den Befunden von *H. J. Deuticke*[1] bei der Totenstarre isolierter Froschmuskeln Veranlassung, diese Frage näher zu untersuchen. Ich verglich gleichgroße Portionen Muskelbrei, welche zu verschiedenen Zeiten nach dem Tod des Versuchstieres in die Fluoridlösung versenkt worden waren, in ihrer Synthesefähigkeit miteinander. Die genaue Versuchsanordnung ist weiter oben beschrieben.

Die Experimente finden sich in Tab. 4 zusammengestellt. Die Anordnung der Ergebnisse entspricht der Tab. 2, *der Zeitpunkt der Totenstarre ist in jedem Versuch durch einen senkrechten Pfeil zwischen den entsprechenden Zeitdaten gekennzeichnet.* Von den 17 angeführten Versuchen zeigen 4, nämlich die Versuche 33, 34, 36 und 39 in ihren Ergebnissen keine Abweichungen von den in Tab. 2 enthaltenen Resultaten, welche von nicht ermüdeten Tieren in entsprechender Weise gewonnen wurden. In Versuch 33 sinkt beispielsweise der Phosphorsäurewert in allen Ansätzen, die zu verschiedenen Zeiten innerhalb der ersten 26 Minuten nach dem Tode des Versuchstieres in glykogenreiche Fluoridlösung versenkt wurden, auf Werte herab, welche zwischen 0,032% und 0,034%, also völlig innerhalb normaler Grenzen liegen.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß in den besprochenen 4 Versuchen die Totenstarre immer relativ spät eintrat, nämlich in den Versuchen 33, 34 und 36 erst nach dem Versenken des letzten Muskelanteils in die Fluoridlösung; in Versuch 39 fällt der Beginn der Totenstarre zwar noch in die Versuchszeit; allein hier setzte die Starre erst 22 Minuten nach dem Tode des Tieres ein und die Rigidität der Muskeln nahm nur langsam zu. Es erscheint jedoch nunmehr nach den Befunden

[1] *H. J. Deuticke*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **149**, 259. 1925.

von *H. Habs*[1] nicht als ausgeschlossen, ja als wahrscheinlich, daß bei längerer zeitlicher Ausdehnung der einzelnen Versuche auch in den besprochenen Fällen sich Abweichungen vom Verhalten unermüdeter Muskeln herausgestellt hätten.

In Übereinstimmung mit den entsprechenden Ergebnissen der Tab. 3 sind die A-Werte in diesen Versuchen, deren Resultate keine Abweichungen vom normalen Verhalten erkennen lassen, relativ wenig erhöht; sie schwanken zwischen 0,306% und 0,384%.

Sämtliche übrigen Versuche zeigen bezüglich der Endwerte ein ganz andersartiges Verhalten. In sieben von diesen Versuchen weisen die unmittelbar nach dem Tod in die Fluoridlösung versenkten Muskelportionen sehr niedrige, in normalen Grenzen liegende Endwerte auf; während der ersten 30 Minuten nach dem Tode steigen jedoch die Endwerte bis auf das Dreifache — zum Teil noch stärker — an, so in den Versuchen 26, 27, 28, 29, 31, 32 und 38. Hierbei fällt stets ein sprunghafter Anstieg der Endwerte zur Zeit der Totenstarre auf, ein Befund, der in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von *H. J. Deuticke*[2] an Froschmuskeln steht. So erhöht sich in Versuch 26 zwischen der 8. und 11. Minute nach dem Tode der Endwert von 0,045% auf 0,081%, in Versuch 27 zwischen der 3. und 6. Minute von 0,028% auf 0,060%. In die entsprechenden Intervalle fällt jeweils auch der sehr plötzliche Eintritt der Totenstarre. Es ist besonders naheliegend, die bei der Totenstarre so schnell und augenfällig sich vollziehenden Veränderungen des kolloidalen Zustandes auch für die zeitlich in engen Zusammenhang mit der Totenstarre stehende Herabsetzung des Synthesevermögens als Ursache heranzuziehen.

Die Ergebnisse der eben besprochenen Versuche lassen es als durchaus möglich erscheinen, daß auch die in vielen Experimenten der Tab. 3 beobachtete Herabsetzung der Synthesefähigkeit nicht als eine Ermüdungs-, sondern als eine Absterbeerscheinung zu deuten ist. Daß jedoch die Abschwächung der Synthesefähigkeit auch am Kaninchen schon während des Lebens stattfinden kann, geht aus weiteren Versuchen mit größter Wahrscheinlichkeit hervor. In den Experimenten 30, 35, 37, 40, 41 nämlich ließ sich schon in demjenigen Muskelanteil, welcher unmittelbar nach dem Tode des Versuchstieres in die Natriumfluoridlösung versenkt wurde, ein sehr hoher Endwert nachweisen. Dieser Endwert stieg in den folgenden 30 Minuten gar nicht oder nur unwesentlich an. So betrug in Versuch 35 der unter Zusatz von Glykogen erreichte Endwert des unmittelbar nach dem Tode des Tieres in die Fluoridlösung versenkten Muskelanteils 0,075%, in Versuch 40

[1] *H. Habs*, l. c.
[2] *H. J. Deuticke*, l. c.

0,153%. Der Eintritt der Totenstarre erfolgte in diesen Versuchen zu sehr verschiedenen Zeiten nach dem Tode. Besonders beweisend für den intravitalen Eintritt der Synthesehemmung ist Versuch 40; hier wurde schon in der ersten Muskelportion ein Endwert von 0,153% gefunden, während die Totenstarre sich erst 38 Minuten nach dem Tode einstellte. Die Deutung der Beobachtung, daß in der ersten Zeit nach dem Tode die schon durch die Ermüdung herabgeminderte Synthesefähigkeit trotz der beschleunigten Totenstarre nicht weiter abnimmt, ist noch zweifelhaft. Es sei schließlich noch darauf hingewiesen, daß die Versuche 40 und 41 der Tab. 4 und 42 der Tab. 5 wie der Versuch 11 der Tab. 2 an 4 Kaninchen derselben Rasse und derselben Größe im gleichen Monat angestellt wurden; man sieht, daß der Endwert der ersten Muskelportion am unermüdeten Tier 0,032% beträgt, während die Werte für die ermüdeten Tiere 0,153%, 0,097% bzw. 0,142% betragen.

Bei der Deutung der bisher besprochenen Versuche wurde vorausgesetzt, daß die Unterschiede im Glykogengehalt normaler und ermüdeter Kaninchenmuskeln durch Zusatz von 0,4% Glykogen zur Natriumfluoridlösung ausgeglichen waren. Daß dieser künstliche Glykogenzusatz hinreichte, zeigen die in Tab. 5 zusammengestellten Versuche, die mit größeren Mengen und Konzentrationen von Glykogen angestellt wurden. In Versuch 42 wurden zu den Fluoridansätzen 12 ccm einer 0,4% Glykogen enthaltenden $^{n}/_{10}$-Natriumfluoridlösung verwandt. Der Endwert des sofort nach dem Tode in die Fluoridlösung versenkten Muskelanteils beträgt 0,142%, ohne in den später verarbeiteten Portionen wesentlich anzusteigen. Trotzdem also im Vergleich zu früheren Versuchen die doppelte Glykogenmenge zugesetzt wurde, kam die Synthese schon bei einem hohen Phosphorsäurewert zum Stillstand. Die Tatsache, daß bei dem eben besprochenen Versuch der Muskelbrei in dem doppelten Lösungsvolumen aufgeschwemmt war wie sonst, kann die Beweiskraft der Ergebnisse nicht beeinträchtigen. Denn in besonderen Versuchen konnte festgestellt werden, daß die Änderung, die der Endwert durch Variationen des Verhältnisses zwischen Muskel- und Lösungsmenge erfährt, ganz unerheblich ist. Trotzdem wurden noch Experimente vorgenommen, in denen ich die Erhöhung des Glykogenzusatzes nicht durch Vermehrung der Lösungsmenge, sondern durch Steigerung der Glykogenkonzentration bewirkte. Methodisch ging ich hierbei in der Weise vor, daß von dem möglichst rasch ausgeschnittenen Muskel ein etwa 5 g großes Stück abgetrennt und schnell zerkleinert wurde. Der Brei wurde in zwei etwa gleichgroße Hälften abgeteilt und beide Portionen zu gleicher Zeit in je ein vorgewogenes Wägegläschen eingefüllt. Beide Gläschen enthielten 6 ccm $^{n}/_{10}$-Natriumfluoridlösung, die mit 2% Natriumbicarbonat gepuffert war. Dieser Lösung war in dem *einen* Gläschen 0,4%, in dem anderen 0,8% Glykogen

zugesetzt; wenn das Material hinreichte, wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Tode des Tieres jeweils zwei derartige Ansätze fertiggestellt.

Die Resultate sind in den Versuchen 43—45 der Tab. 5 wiedergegeben. Vergleicht man die zu demselben Versuch gehörigen (in derselben Vertikalreihe verzeichneten) beiden Endwerte, die beim Stehen mit einer 0,4% bzw. 0,8% Glykogen enthaltenden Natriumfluoridlösung gewonnen wurden, so ergibt sich, daß die Endwerte bei dem höheren Glykogenzusatz 10—30% niedriger liegen als bei dem geringeren Glykogenzusatz. Eine Differenz zwischen den Endwerten ist also vorhanden, doch reicht sie keinesfalls dazu hin, die Erhöhung der Endwerte in ermüdeten Muskeln auf die Glykogenverarmung, d. h. auf Mangel an geeignetem Material für Hexosephosphorsäurebildung zurückzuführen. Zudem sind die Unterschiede gerade bei den höchsten Endwerten am kleinsten.

So betragen z. B. im Versuch 43 die beiden Endwerte der 2 Minuten nach dem Tode in die Fluoridlösungen versenkten Muskelportionen 0,054% bzw. 0,038%, in dem erst 10 Minuten nach dem Tode in gleicher Weise behandelten Muskelanteil kommt die Synthese bei Phosphorsäurewerten von 0,062% bzw. 0,056% zum Stillstand. Zwischen den ersten Ansätzen wurde also ein Unterschied von etwa 33%, zwischen den letzteren von etwa 10% festgestellt. Die A-Werte sind in den Versuchen 42—45 sehr hoch, und die Bedingung der weitgehenden Verarmung an Glykogen ist, wie aus Vertikalreihe 3 hervorgeht, überall erfüllt. Als Folge dieser Glykogenverarmung tritt überall eine starke Verminderung oder ein völliges Ausbleiben der Synthese in den Versuchen ohne Glykogenzusatz in die Erscheinung, wie aus den in Vertikalreihe 4 angegebenen Endwerten ohne Glykogen hervorgeht.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen sind kurz folgende:

1. In der zerkleinerten Muskulatur von Kaninchen, die durch Strychninkrämpfe ermüdet worden waren, ist die Fähigkeit, anorganische Phosphorsäure und Kohlehydrat zu Hexosephosphorsäure aufzubauen, meistens in erheblichem Maße abgeschwächt. Es wurde festgestellt, daß diese Herabsetzung der Synthesefähigkeit oft erst nach dem Tode erfolgt und zwar im engen Zusammenhang mit dem Eintritt der Totenstarre. Aus einer Reihe von Versuchen konnte jedoch mit größter Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, daß bei genügend starker Ermüdung schon während des Lebens auch beim Kaninchen diejenigen physikalisch-chemischen Änderungen im Zustand des Muskels eintreten, welche die Abschwächung der Synthesefähigkeit der zer-

Tabelle 5.

Nr.	Datum	A-Wert H_3PO_4 in %	Glykogen in %	$\%H_3PO_4$ nach Exposition m. $^n/_{10}$ Nat + 2% $NaHCO_3$	% H_3PO_4 nach Exposition mit $^n/_{10}$ NaF und Glykogen	Bemerkungen
42	27. VI. 26	0,522	0,012	0,508	12 ccm $^n/_{10}$ NaF + 2% $NaHCO_3$ + 0,4% Glykogen 2 Min. ↓ 0,142 — 8 Min. 0,143 — 25 Min. 0,149	Graubraunes Tier ♀ 1450 g 1 Std. 35 Min., häufige Konvulsionen. 2 schwere Starrkrämpfe. Tod im Starrkrampf.
43	2. VII. 26	0,410	0,032	0,412	6 ccm $^n/_{10}$ NaF + 2% $NaHCO_3$ + 0,5% Glykogen 2 Min. ↓ 0,054 — 10 Min. 0,062 6 ccm $^n/_{10}$ NaF + 2% $NaHCO_3$ + 0,4% Glykogen 2 Min. ↓ 0,038 — 10 Min. 0,056	Graubraunes Tier ♀ 1050 g 12^{50}—13^{30} heftige Konvulsionen, darunter ein extremer Starrkrampf. Pause bis 2^{35}. Auf erneute Strychnininjektion extremer tödlicher Starrkrampf.
44	5. VII. 26	0,469	0,06	0,536	6 ccm $^n/_{10}$ NaF + 2% $NaHCO_3$ + 0,4% Glykogen ↓ 4 Min. 0,078 6 ccm $^n/_{10}$ NaF + 2% $NaHCO_3$ % 0,4% Glykogen ↓ 4 Min. 0,067	Graublaues Tier ♂ 1650 g 1 Std. 10 Min. lang heftige Krämpfe, darunter 2 extreme Starrkrämpfe. Tod im Starrkrampf.
45	7. VII. 26	0,413	0,036	0,373	6 ccm $^n/_{10}$ NaF + 2% $NaHCO_3$ + 0,4% Glykogen 5 Min. 0,057 6 ccm NaF + 2% $NaHCO_3$ 5 Min. 0,050 — 22 Min. ↓ 0,053	Schwarzes Tier ♀ 1250 g 1 Std. 15 Min. lang heftige Konvulsionen. Ein extremer Starrkrampf im Beginn der Vergiftung. 15 Min. v. dem Tod keine Krämpfe mehr; Tod i. Kollaps.

kleinerten Muskulatur bedingen. Es kann also auch an der Kaninchenmuskulatur ähnlich wie nach früheren Untersuchungen des hiesigen Institutes an der des Frosches schon während des Lebens als Teilerscheinung der Ermüdung eine Verminderung der Synthesefähigkeit eintreten.

2. Es wird nachgewiesen, daß die Herabsetzung der Synthesefähigkeit weder als unmittelbare Folge des hohen Phosphorsäuregehaltes, noch als Folge der Glykogenverarmung des ermüdeten Muskels aufgefaßt werden kann.

3. Es zeigt sich, daß in jenen Fällen, in denen schon eine intravitale Herabminderung der Synthesefähigkeit eingetreten ist, ein weiteres Fortschreiten dieser Herabminderung während der ersten 30 Minuten nach dem Tode nicht oder kaum beobachtet wird, auch dann, wenn während dieser Zeit der Muskel in Totenstarre übergeht. Hierin unterscheiden sich die Versuche mit „intravitaler" Verminderung der Synthesefähigkeit von jenen, in denen diese Verminderung erst während des Aufbewahrens der Muskulatur einsetzt.

Der Rockefeller-Foundation, die die Ausführung dieser Arbeit durch Gewährung einer scholar-ship ermöglichte, bin ich zu größtem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Ich bin geboren zu Stuttgart am 26. Dezember 1901 als Sohn des Professors Dr. Julius Schmidt, Privatdozenten für Chemie an der Technischen Hochschule zu Stuttgart und Hauptlehrers für Chemie an der Höheren Maschinenbauschule zu Eßlingen a. N., und seiner Frau Isabella geb. Gombrich. Mein Glaubensbekenntnis ist das israelitische. Meine Schulbildung genoß ich in dem humanistischen Eberhard-Ludwigs-Gymnasium zu Stuttgart, wo ich im Juni 1919 die Reifeprüfung ablegte. Ich widmete mich dann dem Studium der Medizin, zunächst in Tübingen, vom Wintersemester 1919 bis zum Wintersemester 1922, nach dessen Abschluß ich an der Universität Tübingen die ärztliche Vorprüfung bestand. Vom Sommersemester 1922 bis zum Sommersemester 1924 setzte ich meine Studien an der Universität zu Frankfurt a. M. fort. Nachdem ich vor der ärztlichen Prüfungskommission zu Frankfurt a. M. die ärztliche Prüfung abgelegt hatte (im Dezember 1924), bildete ich mich vom Dezember 1924 bis zum 15. Juni 1925 an der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses zu Stuttgart-Cannstatt unter Leitung des Herrn Geheimrates Professor Dr. Arnold Cahn und vom 15. Juni bis zum 1. Oktober 1925 an der Chirurgischen Abteilung desselben Krankenhauses unter der Leitung des Herrn Geheimrates Dr. Ludwig Große weiter aus. Die letzten beiden Monate meines praktischen Jahres verwendete ich zu theoretischen Studien an dem Institut für vegetative Physiologie der Universität zu Frankfurt a. M. unter Leitung des Herrn Professor Dr. G. Embden. Am 5. Januar 1926 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seitdem widme ich mich der weiteren Ausbildung auf dem Gebiete der physiologischen Chemie an dem zuletzt genannten Institut, wofür ich durch die Gewährung eines Rockefeller-Stipendiums die Möglichkeit erhalten habe. Ich beabsichtige, mich später wissenschaftlich in dem Fache der physiologischen Chemie zu betätigen.